

Policlinique neurologique universitaire de Bâle
(Directeur: Prof. Dr. F. Georgi)

**Etude clinique et génétique
d'une famille atteinte
d'atrophie musculaire progressive neurale
(amyotrophie de Charcot-Marie)**

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Bâle
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par
Paul STARK
de BÂLE

Éditions Médecine et Hygiène
GENÈVE 1958

*La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le Professeur
F. Georgi, a autorisé l'impression de la présente thèse.*

Jour de promotion : 19 juin 1957.

Tiré à part du « Journal de Génétique humaine », vol. 7, N° 1/2, p. 1-32, 1958

Policlinique neurologique universitaire de Bâle
(Directeur : Prof. Dr. F. Georgi)

**Etude clinique et génétique
d'une famille atteinte
d'atrophie musculaire progressive neurale
(amyotrophie de Charcot-Marie)**

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Bâle
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Paul STARK

de BÂLE



Éditions Médecine et Hygiène

GENÈVE 1958



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Je tiens à remercier très vivement mon très honoré maître, le Professeur F. Georgi, pour le choix de ce sujet, ainsi que pour la critique, les conseils et l'aide qu'il m'a accordés lors des examens neurologiques de mon patient et l'élaboration de ma thèse.

Travail de la Policlinique neurologique universitaire de Bâle
(Directeur : Professeur F. Georgi)

ÉTUDE CLINIQUE ET GÉNÉTIQUE D'UNE FAMILLE ATTEINTE D'ATROPHIE MUSCULAIRE PROGRESSIVE NEURALE (AMYOTROPHIE DE CHARCOT-MARIE)

par Paul STARK

I. DÉLIMITATION DE LA SYMPTOMATOLOGIE

Avant de passer à la description d'un nouveau cas familial d'amyotrophie du type Charcot-Marie, qu'il me soit permis d'esquisser d'abord son aspect clinique tel qu'il est connu à l'heure actuelle.

Introduction et historique.

Les premières observations cliniques de cette atrophie musculaire progressive remontent à VIRCHOW (1855), FRIEDREICH (1862) et EICHHORST (1873). SCHULTZE publia un grand travail, en 1884, sur la base de ses observations cliniques, décrivant les symptômes typiques et l'évolution de la maladie. La délimitation de l'amyotrophie, de l'ataxie de Friedreich et de la dystrophie musculaire progressive est le résultat de ses travaux. En 1886, CHARCOT et PIERRE MARIE attirèrent l'attention sur cette nouvelle entité clinique sous le titre : « Sur une forme particulière d'atrophie musculaire progressive souvent familiale débutant par les pieds et les jambes, atteignant plus tard les mains ». La même année, TOOTH nommait cette image clinique « the peroneal type of progressive muscular atrophy ». Cette dénomination est de nos jours encore employée, dans les pays de langue anglaise, à côté d'autres synonymes.

Selon T. LIDGE, on emploie d'autres titres tels que « the peroneal muscular atrophy », « primary peroneal atrophy », « the neural progressive muscular atrophy », « peroneal atrophy ».

Trois ans plus tard, en 1889, HOFFMANN rassemblait pour la première fois dans le cadre d'une maladie unique tous les travaux qui ne se laissaient classer ni dans l'atrophie musculaire spinale, ni dans la dystrophie musculaire progressive.

Ce mémoire, qui reçut le titre d'« Atrophie musculaire neurale (Charcot-Marie-Tooth-Hoffmann) », est encore actuellement valable dans ses principaux points.

Dans les pays de langue française, le terme d'amyotrophie de Charcot-Marie a prévalu après le travail de SAINTON.

Depuis lors, de nombreux cas ont été décrits sans que l'étiologie, la physio-pathologie et la thérapeutique en fussent approfondies.

Aspect clinique (symptômes, évolution, formes mixtes).

L'aspect clinique de l'atrophie musculaire neurale est caractérisé par une myatrophie atteignant d'abord les membres distaux, et en premier lieu les pieds, puis s'étendant plus tard aux mains. Lors de la lente évolution de la maladie, les jambes et les avant-bras sont atteints symétriquement. Aux extrémités inférieures, ce sont le long et le court péronier, l'extenseur des orteils et les petits muscles du pied qui sont le plus souvent atteints, alors que le fléchisseur des orteils et le jambier antérieur échappent longtemps, si ce n'est totalement, au processus d'atrophie. Il en résulte une faiblesse et une malposition du pied (pied bot équin), si bien que le patient ressent des difficultés à la marche et qu'il se développe un steppage. Lorsque l'atrophie remonte aux cuisses, l'on voit apparaître les jambes d'oiseau ou de cigogne décrites déjà par CHARCOT, HOFFMANN et d'autres. FRIEDREICH et VON KÜGELGEN observèrent que toute la musculature des cuisses pouvait s'atrophier. Les extrémités supérieures, en revanche, sont touchées beaucoup plus tard; l'atrophie s'attaque surtout aux extenseurs et aux petits muscles de la main. Il s'ensuit souvent une main en griffe ou parfois une main ballante. Dans certains cas, on a décrit l'extension du processus à la ceinture scapulaire (HOFFMANN, VON KÜGELGEN, HÄNEL, RAMSEY et MAC CARROL; MAHLSTEDT). L'aspect clinique de notre malade ressemble plutôt au type de DAWIDENKOW, avec atteinte des extrémités inférieures, de la ceinture scapulaire et des extrémités supérieures. VON KÜGELGEN a établi une liste d'après les différences de début de la maladie et les diverses localisations; il a ainsi décrit plusieurs sous-groupes d'amyotrophie, ce qui n'a pas contribué à une meilleure conception de la maladie. Il reste cependant indéniable que l'atrophie aux membres distaux constitue le caractère principal.

Les réflexes.

Les réflexes tendineux diminuent lentement, puis disparaissent. Les réflexes cutanés sont presque toujours normaux. On n'a jamais constaté l'apparition de réflexes pathologiques ou de signes pyramidaux.

L'excitabilité électrique aussi bien faradique que galvanique des muscles atrophiés diminue et s'éteint totalement.

Une réaction totale de dégénérescence ne s'observe jamais, car le muscle touché contient, pendant longtemps encore, des fibres fonctionnelles. L'examen indirect du nerf ne montre bien souvent aucune modification de l'excitabilité (KASPER). Selon KAHNT, PITON et BECK, l'excitabilité des nerfs les plus atteints est nettement diminuée.

Les secousses fibrillaires représentent un symptôme caractéristique de l'amyotrophie. Selon SLAUCK et KEN KURÉ, elles sont l'expression d'un état irritatif des cellules des cornes antérieures. D'autre part, WOHLFAHRT est d'avis que ces secousses sont dues à une atteinte du sympathique, car les injections d'adrénaline les augmentent, alors que celles de gynergène les font régresser. Les troubles de la sensibilité apparaissent relativement souvent, contrairement à ce que l'on trouve dans l'atrophie musculaire spinale et dans la dystrophie musculaire progressive.

BRONISCH et HUBER sont d'accord avec l'hypothèse émise par CHARCOT et MARIE selon laquelle seul un léger trouble sensitif, tel que l'hypoesthésie et la paresthésie, est typique.

RYDEL et WILSON soulignent que la pallesthésie dans les orteils est toujours diminuée.

Les récents travaux d'ENGLAND et DENNY-BROWN et de KLOTZ et MEYER insistent sur l'importance des troubles sensitifs. Ceux-ci recouvrent les extrémités comme une chaussette ou un gant et affectent le sens de la douleur, la thermo-sensibilité, le toucher et la pallesthésie.

Les troubles dissociés de la sensibilité sont plutôt rares (KLOTZ et MEYER), par contre des douleurs lancinantes ou spastiques sont un symptôme qu'on a tendance, au début de la maladie, à interpréter comme un lumbago ou une sciatalgie.

L'atrophie n'atteint probablement pas que les fibres sensitives, mais aussi le système végétatif et il en résulte des troubles vasomoteurs.

L'acrocyanose, la sensation de froid aux extrémités, les ulcères, l'hyperhidrose et les œdèmes sont en rapport avec l'atteinte des fibres végétatives. On relève le plus souvent une association avec d'autres anomalies (troubles du développement des pupilles, atrophie du nerf optique, tremblement intentionnel, surdité, dysarthrie, troubles psychiques).

Le métabolisme.

Le métabolisme de l'amyotrophie n'a été jusqu'ici que très peu étudié et ceci nous a incité à orienter nos recherches de ce côté. MILHORAT, WOLFF, LUBAN et d'autres ont constaté une *créatinurie* ainsi qu'une diminution de la tolérance à la créatine. L'ingestion de glycoColle provoque aussi une créatinurie augmentée, mais pas aussi forte que celle trouvée dans la dystrophie musculaire progressive.

LUBAN n'a pas observé de modification des albumines sériques ni des fonctions endocrines (dosage des cétostéroïdes, hyperglycémie provoquée, épreuve de Volhard). Seule la phosphatase alcaline était diminuée dans le sang, ce qui pourrait être en rapport avec l'atrophie musculaire.

Ces derniers temps, une nouvelle méthode a été mise au point pour doser la transaminase glutamique-oxalo-acétique (GOT) de manière routinière.

Selon AMELUNG et HORN, le muscle cardiaque, le foie et la musculature squelettique contiennent plus de transaminase glutamique-oxalo-acétique que tous les autres organes. Dès qu'une partie de ces trois organes est atteinte par un processus pathologique, on observe une rapide augmentation de la transaminase sérique.

AMELUNG et HORN ont surtout examiné des patients à infarctus cardiaque récent et dosé la transaminase glutamique-oxalo-acétique, ainsi que la transaminase glutamique-pyruvique, à des intervalles divers après l'infarctus. Le comportement des deux transaminases sériques était le même, c'est-à-dire augmentation rapide après l'infarctus jusqu'au triple de la valeur habituelle et diminution progressive jusqu'à la norme.

DREYFUS et SCHAPIRA dosèrent la transaminase glutamique-pyruvique lors de myopathies. Ils constatèrent que le taux de la transaminase était élevé jusqu'à cinq fois dans les dystrophies musculaires, alors que dans les atrophies neurale et spinale il atteignait à peine la limite supérieure de la norme (la série des examens concernait 14 cas de dystrophie musculaire progressive, 5 cas de poliomyélite et un cas d'atrophie musculaire spinale du type Werdnig-Hoffmann). Selon DREYFUS et SCHAPIRA la détermination de la transaminase permettrait un diagnostic différentiel lors de cas peu clairs.

Dans la dystrophie musculaire progressive, l'activité de l'aldolase et de la phosphorylase est fortement augmentée, alors que l'on ne trouve aucune modification des valeurs normales dans l'atrophie musculaire neurale (JACOB et NEUHAUS, DREYFUS et SCHAPIRA). Il faut cependant signaler que l'activité de l'aldolase, un ferment de la glycolyse, est aussi augmentée lors d'une hépatite ou d'un carcinome et c'est pourquoi sa modification n'est pas seulement caractéristique des myopathies. Quoi qu'il en soit, le dosage de l'aldolase permet un meilleur diagnostic différentiel. JACOB et NEUHAUS émettent l'hypothèse que l'activité accrue de l'aldolase dans les dystrophies musculaires est due à un trouble enzymatique de la glycolyse au niveau du muscle. BECKMANN conclut de même, à la suite de ses expériences sur la diminution de la teneur sérique en vitamine E dans les dystrophies musculaires, à une dysfonction enzymatique particulière, spécifique et due à un gène.

Par l'épreuve de surcharge en tryptophane, on peut mettre en évidence un

manque latent de vitamine B₆. La vitamine B₆ joue un rôle important dans les différents systèmes enzymatiques des albumines et des lipides. Ainsi, la pyridoxine phosphorylée est indispensable comme co-ferment de l'enzyme de l'acide kynurique. L'enzyme de l'acide kynurique est lui-même indispensable à la biosynthèse de l'acide nicotinique. Lors d'un manque du co-ferment (manque de vitamine B₆), il y a formation accrue de 3-oxy-kynurenine à partir du tryptophane; il s'ensuit une élimination urinaire accrue d'acide xanthurique, si bien que la formation d'acide nicotinique est diminuée (AXT, BÜNGER et LASS). Ainsi la quantité urinaire d'acide xanthurique est un indicateur d'un manque en vitamine B₆. Selon CHIANCONE, l'administration de vitamine permet de normaliser l'élimination d'acide xanthurique. Selon TINELLI et CALVARIO, l'épreuve de surcharge en tryptophane est toujours positive lors de maladies nerveuses. Les polynévrites, les myéloses funiculaires, les polynévrites après traitement à l'isoniazide sont des maladies dans lesquelles le manque en vitamine B₆ joue un rôle important (THEDE-RING). Jusqu'à maintenant on n'a pas pu élucider jusqu'à quel point les atrophies musculaires neurales sont en rapport avec un manque en vitamine B₆.

Selon SCHÖNENBERG, les acides aminés sont éliminés en quantité accrue par les urines dans les myopathies; ce sont surtout la lysine, l'histidine, l'arginine, la proline. (Dans cette série d'examen, il n'y a cependant aucun cas d'atrophie musculaire neurale.) La cause en serait un trouble du métabolisme des albumines du muscle, trouble conditionné par le manque en vitamine E. Alors que les fonctions endocriniennes sont fortement touchées lors de myopathies (MERTENS et NOWAKOWSKY), il semble que l'on n'observe aucune modification de ce genre dans l'atrophie musculaire neurale (LUBAN).

L'électromyographie.

Enfin, il nous faut signaler l'électromyographie en tant qu'aide importante pour le diagnostic de l'atrophie musculaire neurale. L'absence d'unités motrices entières, des cellules de la corne antérieure jusqu'aux plaques motrices, provoque le phénomène de fibrillation. Le muscle éterné est plus irritable, si bien que l'attouchement d'une électrode provoque déjà un potentiel. Ceci peut n'apparaître que discrètement ou même ne pas apparaître du tout lors de maladies à évolution très lente. Lors d'atrophie d'inactivité et de troubles au niveau du système nerveux central, le neurone périphérique restant intact, il n'y a pas de fibrillation (LEE, EATON et coll.). Les atteintes des cornes antérieures montrent, en plus, des potentiels augmentés de longue durée et de haute amplitude (LEHNER). L'image de la dystrophie musculaire à l'électromyographie est caractéristique et se laisse facilement différencier de celle des atrophies musculaires neurales (LEE, EATON et coll.). Si l'on examine le tracé de la dystrophie lors d'innervations volontaires, on est frappé par la prédominance des potentiels augmentés de courte durée et de petite amplitude, contrairement au tracé normal. Les atrophies neurales telles que l'amyotrophie

de Charcot-Marie, la poliomyélite et d'autres, montrent par contre une fibrillation typique (LEE, EATON et coll.) ainsi que de grandes unités motrices de longue durée et de très forte amplitude. L'électromyographie seule ne permet pas encore aujourd'hui de distinguer les différentes formes d'atrophies neuronales, ni les autres dystrophies, exception faite des myotonies (LEHNER, JUNG). Il nous semble pourtant d'importance de pouvoir diagnostiquer le début de la maladie dans une fratrie grâce à l'électromyographie, alors que cliniquement l'on ne peut constater ni atrophie ni autres symptômes. Ainsi, il serait possible d'agir avec les thérapeutiques modernes avant qu'une grande partie des nerfs et des muscles ne soit détruite.

Début de la maladie.

Le début de la maladie est décrit de manière fort différente par de nombreux auteurs. Il faut toutefois signaler qu'il s'observe le plus souvent entre la sixième année et la puberté; entre 40 et 50 ans il est encore relativement fréquent (HÄNEL, HACKL, PETTE, PITON). L'évolution de la maladie peut être essentiellement chronique, de sorte que les personnes atteintes peuvent longtemps continuer à travailler. On peut observer de longues rémissions, mais malheureusement aucun cas de guérison n'est connu.

La répartition de cette maladie est universelle, sans différence de race ni de position sociale. Par contre, les hommes seraient cinq fois plus atteints que les femmes (PETTE). LUBAN, WEITZ et d'autres n'ont pas pu confirmer cette assertion, ayant autant d'hommes que de femmes dans leurs séries d'examen. On ne dispose donc d'aucun critère laissant croire à une hérédité liée au sexe.

Sous-types.

Parmi les sous-types de l'amyotrophie neurale, on peut admettre la *névrite hypertrophique* décrite en 1893 par DÉJERINE et SOTTAS. Cette maladie est rarissime et diffère de la forme classique de l'amyotrophie tant au point de vue clinique que pathologique. D'une part, on peut palper les nerfs tels que le nerf cubital, le radial, le médian et le péronier externe, sous forme de cordons douloureux, durcis et souvent épaissis. Fréquents sont, d'autre part, les troubles de la coordination, la scoliose, le nystagmus, les paralysies musculaires des yeux, l'exophtalmie, les troubles pupillaires. Tous les autres symptômes sont les mêmes que ceux de la forme classique. Selon DAWIDENKOW, les lèvres épaissies seraient typiques de la névrite hypertrophique. Anatomo-pathologiquement, les modifications nerveuses sont caractérisées par une destruction irrégulière des cylindres-axes et des gaines de myéline et surtout par l'épaississement des nerfs périphériques à la suite d'une prolifération primitive des cellules de Schwann (provenant de l'ectoderme). A la coupe, on observe une modification en pelure d'oignon autour du cylindre-axe et de la gaine de myéline, qui seront détruits progressivement par la pression

du tissu de prolifération. Cette image ressemble à la neurofibromatose de Recklinghausen et c'est pourquoi BIELSCHOWSKY croyait voir là certains rapports. Nous en reparlerons plus tard. KRÜCKE, cependant, est d'avis que le tissu de prolifération consiste en collagène (origine mésodermique) et n'est pas issu des cellules de Schwann. Le manque d'oxygène provoque une inflammation séreuse. Les fibres nerveuses sont tout d'abord oedématisées, puis on observe une sclérose avec prolifération du tissu réticulaire.

L'hérédité de la névrite hypertrophique est le plus souvent de caractère récessif simple. Selon PETTE, HOFFMANN et DAWIDENKOW, les deux maladies ont tant de points communs que l'on peut parler avec grande probabilité d'un sous-type de l'atrophie musculaire neurale. Une manifestation intrafamiliale de ces deux maladies a d'ailleurs été décrite par PETTE. Le passage de l'hérédité dominante à l'hérédité récessive, comme on le constate entre la forme classique et la névrite hypertrophique, serait selon KEHRER fréquent dans les maladies nerveuses.

Un autre sous-type est représenté par la *paralysie a frigore de Dawidenkow*. Il s'agit d'une maladie très rare, qui apparaît surtout sous l'action du froid. La musculature du tronc est en général épargnée par la paralysie, de sorte que les extrémités seules sont atteintes. Les secousses fibrillaires, le tremblement intentionnel, les sensations douloureuses font partie de la symptomatologie.

Tous les autres sous-types, tels que les variantes de SAINTON, de HÄNEL et d'autres, rassemblés principalement par von KÜGELGEN, n'ont d'après PETTE qu'une valeur didactique. En effet, on peut constater des formes de passage entre les différents tableaux cliniques et, à l'intérieur du même arbre généalogique, l'apparition de divers sous-types.

Il nous faut cependant signaler les rapports existant avec d'autres affections, car l'on a souvent décrit des formes mixtes. En premier lieu, il nous faut mentionner la manifestation fréquente de la maladie de Friedreich et de l'amyotrophie de Charcot-Marie dans la même fratrie ou la même famille; on a même signalé l'alternance intrafamiliale de l'une et de l'autre forme ou même l'apparition d'une forme mixte (CONRAD et OTT, BÜRGI et WÜTHRICH, BÉNARD et coll., SPILLANE, LAUDA). L'image caractéristique de l'ataxie héréditaire est représentée par un nystagmus, une dysarthrie, de l'ataxie, un Babinski positif et souvent une oligophrénie, alors que les troubles sensoriels et les paralysies n'apparaissent que très peu. L'excitabilité électrique des muscles reste inchangée. PETTE, BODECHTEL et SCHRADER doutent fort qu'il existe un rapport quelconque entre ces deux affections. Il nous semble cependant que les nombreuses observations de ces formes mixtes parlent en faveur d'un rapport étroit entre ces deux maladies. Selon BIEMOND et BECK, la névrite hypertrophique serait un chaînon intermédiaire entre l'a-

trophie musculaire neurale et la maladie de Friedreich. CONRAD et OTT vont plus loin dans leurs observations; pour eux les deux formes ont un aspect clinique identique, qu'ils désignent sous le terme d'ataxie myotrophique héréditaire. L'ataxie de Friedreich sans myotrophie et l'atrophie musculaire neurale sans ataxie devraient être considérées comme des sous-types. D'autres combinaisons de l'atrophie musculaire neurale avec les dystrophies musculaires, mais aussi avec de vraies malformations telles que cardiopathies, spina bifida, absence du locus niger, troubles psychiques, ne sont pas rares (WOHLFAHRT, MAHLSTEDT, KRAUSE, LEGRAND et coll., BIEMOND et BECK).

Il sera plus difficile de trouver un rapport entre la névrite hypertrophique et la neurofibromatose de Recklinghausen. Cliniquement, on ne trouve aucun rapprochement. Une délimitation nette ne devrait offrir aucune difficulté. Il existe toutefois certaines ressemblances histo-pathologiques (LAMBERS, HOFFMANN, BIELSCHOWSKY). Ainsi, nous trouvons dans la neurofibromatose des proliférations tumorales localisées le long des nerfs, formées à partir des cellules de Schwann ou de l'endonevrie. L'organisation des fibres est verticellée comme dans les méningiomes. Il s'agit sans doute de proliférations blastomateuses. Dans la névrite hypertrophique, on est également en présence d'une transformation tissulaire dans tout le nerf et il s'ensuit un épaississement qui n'est que rarement visible macroscopiquement. On observe aussi une réactivité spéciale à proliférations conjonctivales qui dépasse nettement le but d'une simple régénérescence. Ainsi est établie la liaison avec la prolifération tumorale vraie et la neurofibromatose. Ces rapports ont incité BIELSCHOWSKY et KRÜCKE à admettre une relation éventuelle, de cause à effet, entre la formation tumorale et l'hérédité.

Anatomie pathologique.

Les modifications anatomo-pathologiques de l'amyotrophie furent déjà souvent l'objet de travaux spéciaux. PITON et KRÜCKE en donnent une bonne compilation et un résumé dans leurs travaux.

Le nerf périphérique. La dégénérescence atteint distalement le cylindre-axe et la gaine de myéline du nerf périphérique et progresse lentement vers la partie proximale. En même temps, la destruction du muscle commence, car elle est toujours proportionnelle à la dégénérescence nerveuse. La coupe transversale d'un nerf montre encore des fibres myélinisées, même à des niveaux paraissant totalement dépourvus de myéline. Ceci explique que les nerfs atteints ne montrent point de diminution de l'excitabilité électrique pendant fort longtemps. Parallèlement à l'atteinte des fibres nerveuses, on observe une prolifération des cellules de Schwann ainsi que des fibres réticulaires et collagènes de l'endonevrie. Ces fibres sont organisées en pelure

d'oignon autour du cylindre-axe en voie de dégénérescence. La prolifération fibrillaire n'est jamais aussi marquée que dans la polynévrite chronique et les infiltrats inflammatoires manquent totalement. WEITZ et VAJDA n'admettent pas l'existence d'une inflammation séreuse, bien que KRÜCKE ait décrit des faisceaux nerveux dans un tissu conjonctif oedématié contenant beaucoup de substance mucoïde. WOHLFAHRT a constaté, lors de la destruction de fibres nerveuses, un bourgeonnement massif des fibres saines pour compenser la perte. Un tiers de toutes les fibres nerveuses doit être atteint pour que l'on puisse constater cliniquement une atrophie musculaire. De plus, le mécanisme de bourgeonnement nous fait admettre un début de maladie très antérieur aux premiers symptômes cliniques. Les plaques motrices restent longtemps intactes lors de la dystrophie musculaire progressive (FALIN et KANEREJKIN, DENNY-BROWN), ce qui est encore discuté pour l'atrophie musculaire neurale. Ceci provient de la difficulté à mettre en évidence les plaques motrices. La coloration de la cholinestérase selon Koelle permettrait d'élucider de nombreux problèmes.

Ganglions spinaux et racines nerveuses.

SIEMERLING et SAINTON n'ont observé que de très rares destructions de fibres au niveau des racines antérieures et postérieures. Les ganglions spinaux ne sont que très peu touchés par l'atteinte de quelques cellules nerveuses.

Moelle épinière.

On observe en particulier une démyélinisation des cordons postérieurs et surtout, au niveau de la moelle cervicale et thoracique, l'atteinte des cordons de Goll. Cette destruction est compensée par une prolifération gliale. Les voies pyramidales et les faisceaux cérébelleux directs ne sont que très rarement atteints. Au niveau de la substance grise, les cellules des cornes antérieures montrent un polymorphisme marqué de destruction. Formations vacuolaires, cariolyse, tigrolyse et disparition des dendrites forment les étapes préliminaires de la destruction cellulaire. KRÜCKE souligne dans ses travaux la destruction de cellules et de fibres myéliniques au niveau du système végétatif périphérique, par exemple au niveau du ganglion coeliaque. La destruction des fibres est cependant ici peu marquée.

Musculature.

Les différentes formes de passage entre la musculature normale du tronc et l'état d'atrophie totale permettent de suivre l'évolution du processus pathologique dans chaque cas. Selon WERTHEMANN et WOHLFAHRT, l'atrophie musculaire neurale ne montre pas d'image musculaire caractéristique mais surtout des formes de passage vers la dystrophie musculaire progressive. Les premières modifications sont une atrophie par champs, due à l'atteinte d'unités motrices. Bientôt apparaissent, à l'intérieur des faisceaux, des fibres hypertrophiques à côté de fibres atrophiques, ainsi qu'une proli-

fération du tissu adipeux. La striation fibrillaire persiste longtemps et on constate une prolifération des noyaux du sarcolemme, ceci surtout au niveau des fibres hypertrophiées. Toutes ces modifications peuvent apparaître alternativement au niveau d'une même fibre nerveuse (MARINESCO). En dernier lieu, on note une image bigarrée avec prolifération adipeuse, hypertrophie et atrophie des fibres musculaires et augmentation des noyaux du sarcolemme. Finalement, il ne reste qu'un tissu conjonctif riche en graisse (BRODAL et coll., SLAUCK). On relève fréquemment des modifications d'autres organes : mégacôlon avec hypertrophie de la paroi, atrophie du pancréas, dilatations kystiques à l'intérieur de la moelle osseuse faisant penser à une ostéite fibro-kystique de Recklinghausen, ainsi que des modifications de parois vasculaires sous forme de fibrose et de transformation localisée avec épaississement pariétal. Mais tous ces troubles, plus ou moins constants, importent peu dans l'évolution de la maladie.

Pathogénèse et étiologie.

Quoique dès les premières connaissances de la maladie on ait cherché de manière intensive une pathogénèse et une étiologie valables, les résultats ne sont que minimes. SIEMERLING estime que la dégénérescence débute au niveau des racines postérieures peu après leur pénétration dans la moelle et que de là le processus s'attaque aux racines antérieures et aux nerfs. Cette pathogénèse est insuffisante pour la bonne raison que l'on observe des destructions massives à la périphérie, alors que le système nerveux central, exception faite des cordons postérieurs, ne montre point d'atteinte. PETTE, BODECHTEL et SCHRADER soulignent l'existence simultanée de plusieurs points d'attaque. Selon eux, le processus dégénératif commence simultanément au niveau des cellules ganglionnaires des cornes antérieures, des ganglions spinaux et probablement aussi au niveau des cellules des fibres végétatives. Selon une théorie d'ERB, la dégénérescence des fibres apparaît à la périphérie lors d'une baisse de la vitalité des cellules ganglionnaires ; les terminaisons des fibres nerveuses des cornes antérieures et les cordons postérieurs des ganglions spinaux sont ainsi les premiers atteints. Cette hypothèse semble conforme aux modifications pathologiques données. ZEC, dans un travail récent, pense que ces troubles sont de nature secondaire et émet la théorie que toutes les myopathies forment une entité clinique unique ayant à leur base un trouble primitif commun. D'après les symptômes pathogéniques, les premières modifications doivent être recherchées dans une perturbation au niveau du canal épendymaire et des ventricules cérébraux. A cet endroit, on observe un ralentissement de la cyto- et de la dendrogénèse, ce qui expliquerait toutes les autres modifications de nature secondaire. Selon la localisation de la cyto- et de la dendrogénèse retardées, on constate l'apparition d'un type de myopathie bien délimitée (ZEC).

Le rôle étiologique d'un facteur nocif exogène peut être exclu. Des maladies infectieuses telles que rougeole, diphtérie, tuberculose, angine lacunaire, intoxication au plomb, au thallium et l'alcoolisme chronique, peuvent

avoir une importance en tant que facteurs déclenchants (KAHNT, BOETERS, PETTE, ODEFY). VERSCURERS mit en doute l'autonomie d'un gène comme dernière unité fonctionnelle et insista sur le rôle essentiel de l'activité enzymatique. Puis, ce furent BECKMANN, et IMMENEZ et DE CASTRO, qui avancèrent l'hypothèse d'un trouble enzymatique congénital conditionnant surtout la dystrophie musculaire progressive. D'autres ont discuté aussi des répercussions endocriniennes en rapport avec les déficiences enzymatiques, mais ce ne sont là que des suppositions, puisque tous les dosages enzymatiques ou endocriniens ne diffèrent que peu de la norme dans l'atrophie musculaire neurale. Nous pensons que les troubles enzymatiques se localisent surtout au niveau du métabolisme des cellules nerveuses. Il est encore difficile maintenant d'en faire la preuve objective. On est certainement en présence d'une faiblesse constitutionnelle et héréditaire quelconque, de sorte que la théorie d'une étiologie endogène, postulée déjà par CHARCOT et MARIE, reste toujours encore valable.

Mode d'hérédité.

En se basant sur les recherches très approfondies de BOETERS et de DAWIDENKOW, on peut établir deux types d'hérédité pour l'atrophie musculaire neurale : le type dominant et le type récessif autosomiques.

Le mode dominant est le plus fréquent ; parfois il peut être irrégulièrement dominant en raison de la pénétrance inconstante du gène, qui a été notée à plusieurs reprises dans l'atrophie musculaire neurale (LUBAN). La répartition des sexes montre souvent une prédilection de l'atteinte pour les hommes. Quoique HERRINGHAM ait décrit un arbre généalogique dans lequel seuls les hommes étaient atteints par cette maladie, aucun autre auteur n'a pu constater une hérédité liée au sexe (WEITZ). L'apparition fréquente de formes frustes démontre l'existence d'un facteur inhibiteur (SLAUCK).

Diagnostic différentiel.

Des difficultés de diagnostic peuvent surgir surtout au début de la maladie et dans les formes frustes, mais l'examen de toute une souche peut aider de façon notable.

Dystrophie musculaire progressive (Erb). On note ici un processus généralisé de dégénérescence musculaire à localisations multiples, soit au niveau du tronc, des ceintures scapulaire et pelvienne. La pseudohypertrophie masque souvent l'atrophie musculaire. La marche du patient devient incertaine ; il ne peut que difficilement monter les escaliers. L'excitabilité électrique des muscles est fortement diminuée, mais on relève rarement une réaction de dégénérescence. Contrairement à l'atrophie musculaire neurale, les secousses fibrillaires manquent totalement, ainsi que les troubles sensitifs. Le système nerveux est intact, le trouble réside au niveau du métabolisme de la créatine du muscle. L'hérédité de cette maladie a été prouvée, mais les

parents hétérozygotes sont souvent phénotypiquement indemnes.

Dystrophie myotonique (Steinert-Curschmann). Cette affection est caractérisée par une triade de symptômes cardinaux : myotonie, atrophies musculaires et signes dystrophiques tels que cataracte, calvitie frontale, atrophie génitale. La maladie débute entre 17 et 25 ans et se manifeste par une faiblesse musculaire progressive et par une raideur myotonique des mains. Les modifications psychiques et l'atteinte des muscles de la face facilitent de plus en plus le diagnostic du tableau clinique. Rares sont les troubles sensitifs et les secousses fibrillaires. La maladie est rigoureusement familiale ; aucune étiologie n'est connue, exception faite du facteur héréditaire.

Le diagnostic différentiel entre l'atrophie musculaire neurale et la dystrophie myotonique est rendu possible par les symptômes typiques de l'atrophie musculaire combinés avec des phénomènes myotoniques, surtout au niveau de la langue et des mains, dans cette dernière affection.

L'atrophie musculaire progressive spinale (type Aran-Duchenne) est une atteinte musculaire non héréditaire et se manifeste seulement chez l'adulte. L'atrophie se localise aux petits muscles de la main, puis remonte lentement jusqu'à la ceinture scapulaire, pour passer ensuite aux extrémités inférieures. Le processus pathologique consiste en la disparition des cellules des cornes antérieures ; c'est pourquoi on note plus de secousses fibrillaires, même au niveau de muscles apparemment sains. On ne constate point de troubles sensitifs ou algésiques. Le fait que la maladie n'est pas héréditaire, que l'atrophie se localise aux muscles du tronc et que les réflexes sont en général conservés, permet de différencier cette affection de l'atrophie musculaire neurale.

La forme infantile de l'atrophie musculaire spinale de Werdnig-Hoffmann débute déjà dans la première enfance à un ou deux ans. L'hérédité est du type récessif. L'atrophie touche les muscles des cuisses, de la ceinture pelvienne et du tronc. Les enfants n'apprennent ainsi jamais à marcher. L'adiposité peut masquer l'atrophie musculaire. Les troubles sensitifs et les secousses fibrillaires font toujours défaut. Les enfants meurent généralement d'une affection intercurrente. Le diagnostic différentiel avec l'atrophie musculaire neurale ne devrait pas offrir de difficultés.

Par contre, le diagnostic différentiel de l'atrophie musculaire neurale avec la *polynévrite chronique* est parfois difficile. Névralgies, troubles sensitifs, diminution de l'excitabilité électrique jusqu'à la réaction de dégénérescence, paralysie flasque avec passage à l'atrophie, surtout aux extrémités distales, sont les principaux symptômes. Les réflexes tendineux ne sont abolis qu'au niveau des territoires atteints. Les paralysies flasques, l'absence d'une hérédité

dité sont des indices permettant de différencier ces deux affections. De plus, on constate une rapide amélioration de la polynévrite chronique dès que l'on élimine l'agent nocif éventuel.

La sclérose latérale amyotrophique est une combinaison d'atrophie musculaire spinale et de paralysie bulbaire ; mais l'atteinte bulbaire peut manquer. En plus des atrophies, on met en évidence une exagération des réflexes tendineux jusqu'au clonus, une spasticité et un signe de Babinski typique d'une atteinte pyramidale. La pathologie décrit une lésion des voies pyramidales en plus des dégénérescences des cellules des cornes antérieures et des noyaux moteurs de la medulla oblongata.

La syringomyélie à son début peut être difficile à différencier d'une atrophie musculaire neurale. Les symptômes principaux sont des troubles sensitifs dissociés et segmentaires, l'asymétrie des atrophies, la cyphose cervicale et les troubles trophiques. Les paralysies flasques sont signes avant-coureurs de l'atrophie musculaire comme dans la polynévrite chronique. Contrairement à l'atrophie musculaire neurale, on constate des symptômes pyramidaux. L'affection atteint des personnes d'âge moyen et n'est souvent localisée qu'aux membres supérieurs. A l'examen anatomo-pathologique, on observe, la plupart du temps, des formations cavitaires au niveau de la moelle cervicale.

Il nous faut enfin parler de la *poliomyélite*. Les conséquences de cette maladie se résument en une atrophie musculaire des membres, mais il n'y a plus de progression après la phase aiguë. Si l'anamnèse indique des symptômes typiques de maladie infectieuse tels que fièvre, rigidité de la nuque et autres, le diagnostic différentiel avec l'atrophie musculaire neurale doit être facile.

Thérapeutique.

Une thérapeutique causale n'entre pas en ligne de compte, car l'étiologie reste inconnue. ZEC a envisagé une thérapeutique causale en rapport avec le ralentissement de la cyto- et dendrogénèse, en prescrivant de l'acide glutamique et en proposant en plus de l'insuline et de l'adrénaline, qui agissent sur les régions diencéphaliques et hypothalamiques. La prophylaxie d'infections chroniques et d'intoxications peut jouer un rôle, mais lorsque l'affection est effective, elle n'aide guère à la guérison.

La thérapeutique conservatrice s'étend à une foule de médicaments. Certains de ces remèdes ayant quelque peu agi dans des cas d'atrophie musculaire progressive, on les employa dans des cas d'atrophie musculaire neurale. Mais dans ces cas, les résultats ne furent que peu probants, ce qui s'explique par diverses pathogénèses. Des médicaments tels que la créatine, l'éphédrine,

l'adrénaline, la pilocarpine, le glycofolle, l'acide glutamique, la vitamine C, la vitamine E et d'autres, n'ont pratiquement pas d'effet, même lorsqu'ils sont donnés très longtemps.

KAINDL et SCHÖBER estiment que la colchicine administrée pendant une longue période jusqu'à la dose maximale de 30 mg améliore nettement l'évolution clinique. Les auteurs ont décrit une série de 12 cas dont 8 présentaient une amélioration aussi de la créatinurie. Dans cette série, il y avait 5 cas d'atrophie musculaire spinale et un cas d'atrophie musculaire neurale. L'administration de quinine eut un effet bienfaisant dans des cas de dystrophie myotonique. L'efficacité de ce médicament dans l'atrophie musculaire neurale est encore douteuse (WINCKEL). Il nous faut cependant souligner que notre thérapeutique n'étant administrée que tardivement, les fibres nerveuses et musculaires ne peuvent plus être régénérées. Comme on observe de longues rémissions sans thérapeutique, il est difficile de se prononcer sur l'action d'un traitement. L'emploi précoce de l'électromyographie permettrait d'en juger plus facilement. Les rayons X peuvent être appliqués pour combattre les douleurs et essayer de faire cesser le processus par hyperémie locale. KASPER signale quelque amélioration, mais aucun autre auteur n'a pu le confirmer. Des interventions orthopédiques peuvent corriger pour un certain temps les malpositions des pieds et augmenter la stabilité des patients. Il faut, d'autre part, conseiller aux malades de choisir une profession n'exigeant pas de station debout prolongée.

Pronostic.

Le pronostic de l'atrophie musculaire neurale quant à une guérison est mauvais, car la lente évolution de cette maladie n'a jamais été arrêtée par une thérapeutique quelconque. Mais on a décrit des phases stationnaires ainsi qu'un arrêt définitif de la maladie. La diminution de la résistance met plus en danger la vie du malade lors d'affections intercurrentes que ne le fait l'atrophie musculaire. 25 pour cent des malades sont incapables d'exercer une profession, alors qu'environ 70 pour cent peuvent encore, à l'âge de 40 ans, travailler à plein rendement.

II. EXAMENS CLINIQUES ET ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE NOTRE MALADE (V/16).

Avant de discuter notre arbre généalogique, nous désirons décrire l'observation clinique, ainsi que les différents examens qu'a subis notre malade. Le fait que la mère de notre patient était également atteinte nous a d'ailleurs incité à étendre nos recherches sur toute la famille. Nous avons rencontré

certaines difficultés pour les différents examens métaboliques, certaines analyses n'étant pas routinières dans les laboratoires. C'est pourquoi nous n'avons pu pratiquer tous les examens cités plus haut.

Notre patient (V/16 de l'arbre généalogique, fig. 5), médecin, est né en 1912.

ANAMNÈSE FAMILIALE. Père décédé à 42 ans d'un ostéosarcome de la colonne vertébrale. Mère (IV/8): voir rubrique spéciale. Une sœur, née en 1910 (V/15), ainsi que ses quatre enfants, âgés de 10 à 21 ans, sont en bonne santé.

Les quatre enfants du patient, âgés de 11 à 15 ans, sont tous bien portants.

ANAMNÈSE PERSONNELLE. Dans l'enfance, coqueluche, rougeole, oreillons, varicelle et furonculose. En 1913, appendicite aiguë et gangréneuse, appendicectomie. En raison d'adhérences probables, troubles gastro-intestinaux dans les années suivantes. En 1925, opération: ablation d'adhérences au niveau du tractus digestif et ablation d'un ganglion mésentérique présentant des signes d'inflammation. Depuis 1930, troubles spastiques intestinaux sporadiques et hypoacidité légère. Depuis 1940, lombalgies 3-4 fois par an. Nombreuses angines et en 1946 amygdaléctomie.

Plaintes actuelles. Depuis 1952, au point de vue subjectif diminution de la force au niveau des extrémités inférieures. Objectivement, difficulté à monter les escaliers et à marcher augmentant progressivement, si bien que le patient ne peut se relever de la position accroupie, puis d'une chaise, sans s'aider des mains. Depuis 1954, le patient s'appuie sur une canne pour marcher. Depuis 1955, il ne peut plus monter les escaliers sans s'appuyer sur sa canne et sur la rampe. Depuis 1956, l'extension du dos et de la région lombaire est difficile et il ne peut lever les bras de côté et en arrière que difficilement.

Dès le début de l'affection, le patient a remarqué une sensation de froid et une cyanose des mollets, puis plus tard aussi des genoux et des cuisses. Il signale en plus une sudation émotive augmentée et une sensation de froid à la nuque. Depuis 1-2 ans, il observe des secousses fibrillaires des différents groupes musculaires des extrémités inférieures. Ces dernières années, diminution progressive du chemin parcourable avec une canne, qui n'est plus que de 100 à 200 mètres. Depuis 1953, diplopie surtout en position extrême du regard à gauche.

Examen ophtalmologique (1953)*: motricité pupillaire, milieux réfringents et fond d'œil normaux des deux côtés. Acuité visuelle 6/4. Hypermétropie légère de 1,0 des deux côtés. Parésie légère du grand oblique à droite.

Status.

Etat général. Le malade paraît son âge. Bon état de nutrition. Atrophie typique des extrémités inférieures, type constitutionnel par ailleurs athlétique. Lividité des extrémités inférieures. Peau moite, pas de troubles trophiques, développement modéré du pannicule adipeux.

*) Nous remercions le Docteur R. Brückner, P.-D., Bâle, d'avoir mis à notre disposition les résultats de ses examens ophtalmologiques.

Premier examen (12 février 1954).

Tête. Mobile dans tous les sens. Points de Valleix indolores.

Nerfs crâniens. Nerf olfactif s.p. Nerf optique: vision ddc 6/4. Papilles pâles du côté temporal, plus à gauche qu'à droite, mais encore dans le cadre physiologique. Pupilles moyennes, isocores, réaction prompte à la lumière et à l'accommodation. Mouvements oculaires coordonnés. Trijumeaux: sensibilité et motricité s.p. Tous les autres nerfs crâniens s.p.

Membres supérieurs. Le patient est droitier. Trophicité normale, éventuellement légère diminution du tonus à gauche. Mobilité et force musculaire normales. Dynamométrie 56 kg à droite, 49 kg à gauche. Réflexes normaux ddc. Diadococinésie et épreuve index-nez bonnes; sensibilité: douleur, température, tact et pallesthésie non diminuées ddc.

Tronc. Musculature de la ceinture scapulaire bien développée. Pas d'atrophies, force musculaire non diminuée. Réflexes cutanés abdominaux présents ddc.

Membres inférieurs. Trophicité: jambes froides au toucher, force d'extension au niveau du genou diminuée, plus à droite qu'à gauche. Force de flexion dorsale et plantaire du pied contre résistance, diminuée ddc. Réflexe rotulien faiblement positif, plus à gauche qu'à droite; réflexe achilléen ébauché ddc. Lasègue négatif ddc. Thermoalgésie et pallesthésie non troublées à la périphérie. La sensibilité tactile de L_5 est légèrement diminuée.

Colonne vertébrale et siège. Le patient peut facilement se relever sans aide de la position couchée. Force musculaire des abducteurs et adducteurs non diminuée. Romberg et marche à l'aveugle s.p. Marche sur la pointe des pieds et sur les talons impossible.

Examens électriques. L'épreuve faradique provoque une réponse rapide de tous les muscles examinés des extrémités inférieures. L'épreuve galvanique montre une diminution de l'excitabilité des muscles péroniers, gastrocnémiens et fessiers, plus à droite qu'à gauche, avec une secousse cathodique toujours plus marquée.

Autres examens. Tension artérielle 120/70; pouls 75/min. Test modifié à l'acide hippurique selon Quick: 4,11 g éliminés en 4 heures après administration de 6 g de benzoate de sodium per os. 4,29 g d'acide hippurique éliminés en 4 heures après administration de 6 g de benzoate de sodium et de 6 g de glycocolle per os. Il en résulte un coefficient de + 4 pour cent, donc dans les limites normales (valeurs normales de l'élimination en 4 heures de l'acide hippurique = 2,8 à 4,5 g). Image radiologique lombaire: le premier arc sacral est incomplètement formé. Par ailleurs on observe de petits ostéophytes.

Deuxième examen (10 janvier 1957).

Tête. Mobilité normale. Aucune douleur à la percussion et à la pression.

Nerfs crâniens. Nerf moteur oculaire externe plus faible à gauche qu'à droite, surtout visible en position extrême du regard. Voix un peu rauque. Autres nerfs crâniens s.p.

Système nerveux végétatif. Forte sudation émotive de la nuque et des régions scapulaires.

Membres supérieurs. Pas de troubles trophiques, pas d'atrophies, tonus nettement diminué. Force musculaire: l'élévation latérale des bras jusqu'à l'horizontale est diminuée ddc, plus à gauche qu'à droite (m. deltoïde). Extension de l'avant-bras contre résistance, diminuée (m. tricipital). Les extenseurs de l'avant-bras sont faibles ddc, plus à gauche qu'à droite. Dynamométrie: 52 kg à droite, 48 kg à gauche. Réflexes vifs, exception faite du tricipital. Sensibilité s.p.

Examen électrique. La stimulation indirecte des nerfs radial, cubital et médian et du plexus brachial ne montre aucune diminution de l'excitabilité.

Le muscle deltoïde donne de prompts réponses à la faradisation, alors que la galvanisation nous signale une diminution de l'excitabilité, sans inversion des réponses, des deux côtés.

Excitabilité faradique et galvanique diminuée ddc au niveau du triceps. La réponse cathodique est plus faible que la réponse anodique. L'excitabilité faradique des extenseurs de l'avant-bras ne peut être contrôlée en raison des douleurs. L'excitabilité galvanique est abaissée ddc. Les petits muscles de la main réagissent de façon normale aux examens électriques. Pas de réaction de dégénérescence.

Tronc. Position assise avec extension des jambes impossible. Réflexes cutanés abdominaux au niveau des trois étages présents ddc.

Membres inférieurs. Pieds livides; jambes et pieds froids au toucher. Atrophie typique des cuisses et des jambes («jambes de cigogne»). Tonus musculaire diminué. Force musculaire: élévation des jambes tendues en position couchée avec et sans résistance légèrement diminuée. Abduction et adduction, ainsi que rotation interne et externe contre résistance, normales. Le fléchissement des genoux révèle une force diminuée, alors que l'extension contre résistance est à peine possible. L'extension totale des membres est impossible, de même que l'extension et la flexion des pieds et des orteils contre résistance; par contre, sans résistance, on observe un léger mouvement parétique. Flexion du pied s.p. ddc.

Examen électrique. Le m. quadriceps crural et le m. couturier sont difficilement excitables par courant faradique et galvanique, mais on n'observe pas d'inversion de la formule des secousses électromotrices. Le grand

fessier présente une excitabilité galvanique et faradique diminuée ddc, avec secousse cathodique plus faible que la secousse anodique. Le jambier antérieur et le péronier réagissent promptement à l'excitation faradique, alors que l'excitabilité galvanique est diminuée. Le muscle gastrocnémien et le muscle soléaire ne peuvent être examinés au courant faradique en raison des douleurs; on constate que l'excitabilité galvanique est fortement diminuée sans inversion de la formule. L'excitation indirecte du nerf sciatique poplitée externe ne présente aucune particularité.

Réflexes. Patellaire ddc faiblement positif, alors que le réflexe achilléen est négatif ddc, même examiné au niveau du muscle gastrocnémien. Pas de trouble sensitif.

Le patient ne peut se tenir sur une jambe, sur les talons ou sur la pointe des pieds.

Température cutanée.

Face dorsale du pied	ddc 24,5°
jambe	ddc 26°
cuisse	ddc 28°
avant-bras	ddc 28°

Mensurations des membres.

Année d'exa- men	Cuisse (au-dessus de la rotule)						Mollet (plus grande circonférence) en cm	
	à 20 cm		à 15 cm		à 10 cm			
	dr.	g.	dr.	g.	dr.	g.	dr.	g.
1952	56	55	52,5	52,5	48	46	37	36
1954	55	54,5	52	50	47	44,5	34	33
1956	55	52,5	51	48	46	44	35	33
Diminution	1	2,5	1,5	4,5	2	2	2	3

Autres examens. Les radiographies des deux articulations scapulo-humérales ne montrent aucune modification arthrosique.

Tension artérielle 120/70. Pouls 72/min.

Hémogramme (3 avril 1957). Hémoglobine 104%; globules rouges 4960 000; index colorimétrique 1,05%; globules blancs 7660; neutrophiles non segmentés 5%, segmentés 58%; éosinophiles 3%; basophiles 0,5%; lymphocytes 27,5%; monocytes 6%. Vitesse de sédimentation 4/12 mm.

Examens sériques (20 février 1957). Albumines: 6,15 g % (normal 4,5-5,5 g %). Globulines: 3,12 g % (normal 2,5-3,5 g %). Quotient: 1,97 (normal 1,8).

Protéines totales: 9,27 g % (normal 7,5-8,5 g %). Electrophorèse: albumine 59 % (normal 55-65 %); globuline α_1 2,9 % (normal 3,5-5,5 %); α_2 10,4 % (normal 6,5-9,5 %); β 14,2 % (normal 11-15 %); gamma 14,0 % (normal 11-15 %).

Azote résiduel: 27,6 mg % (normal 20-30 mg %).

Urée: 42 mg % (normal 20-45 mg %).

Bilirubine: 0,5 mg % (normal 0,4-1,2 mg %).

Calcium: 9,9 mg % (normal 9-12 mg %).

Potassium: 17,1 mg % (normal 16-20 mg %).

Sodium: 328 mg % (normal 310-350 mg %).

Chlorures: 355 mg % (normal 340-380 mg %).

Fer: 123 gamma % (normal 80-150 gamma %).

Iode lié aux protéines («PBI»): 5,0 gamma % (normal 3,5-8,0 gamma %).

Créatinine: 1,09 mg % (normal 1-2 mg %).

Créatine: 2,54 mg % (normal 1,5-5 mg %).

Tests hépatiques. Test modifié à l'acide hippurique selon Quick: 3,41 g éliminés en quatre heures après administration de 6 g de benzoate de sodium (normal 2,8-4,5 g). Takata, thymol, négatifs; Weltmann normal.

Phosphatase alcaline. 4,4 U. Bodansky (normal 1,5-4 U.), selon JENNER et KAY 6,1 unités (normal 5-11 unités); déterminée le 12 avril 1957.

Double surcharge au glucose (6 mars 1957). Glycémie à jeun: 107 mg %.

Après administration de 20 g de glucose per os: glycémie, après 40 minutes, 154 mg %; après une heure 150 mg %. Nouvelle administration de 20 g de glucose per os: glycémie après 1 heure et demie, 166 mg %; après 2 heures, 155 mg %; après 3 heures, 99 mg %. Nous obtenons donc après la seconde surcharge des valeurs beaucoup plus hautes qu'après la première, par conséquent pathologiques.

Transaminase (transaminase glutamique-oxalo-acétique): technique colorimétrique modifiée d'après Dubach, 55 U. (normal 4-42 U.).

Aldolase. Selon F. BRUNS: 11,86 U. (normal 3-8 U.).

Surcharge de tryptophane. Pour constater une éventuelle avitaminose B_6 latente, l'acide xanthurique a été déterminé dans l'urine avant et après la surcharge au tryptophane et ceci par deux fois.

Avant la surcharge, on ne peut mettre en évidence, les deux fois, de l'acide xanthurique dans l'urine des 24 heures; après la surcharge, on dose une fois 45,42 mg % (39,5 gamma par cc), et la seconde fois, 64,8 mg (40,5 gamma par cc). Selon F. ROSEN, la valeur normale des 24 heures oscille entre 0 et 10 mg. L'administration de vitamine B_6 normalisait l'élimination d'acide xanthurique. Après la surcharge au tryptophane, on ne pouvait déterminer de l'acide xanthurique dans l'urine.

Urines (20 février 1957): Poids spécifique 1004. Albumine, diazo, sucre, urobiline, bilirubine négatives. Diastase 8 U. I. (normal 4-32 U. I.). 17-cétostéroïdes: 17,3 mg/24 heures (normal 16,0 mg/24 heures). Acides aminés: non augmentés. Créatinurie 10 fois plus que normalement. Créatininurie non augmentée. Ces mêmes examens furent

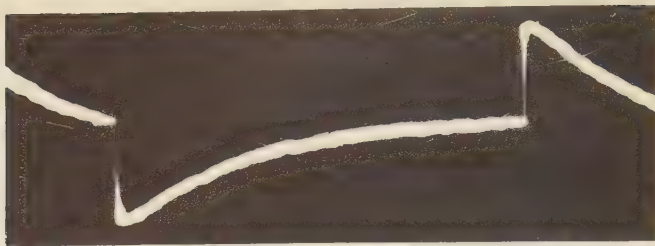


Figure 1 - Tracé étalon 200 μ Volt.

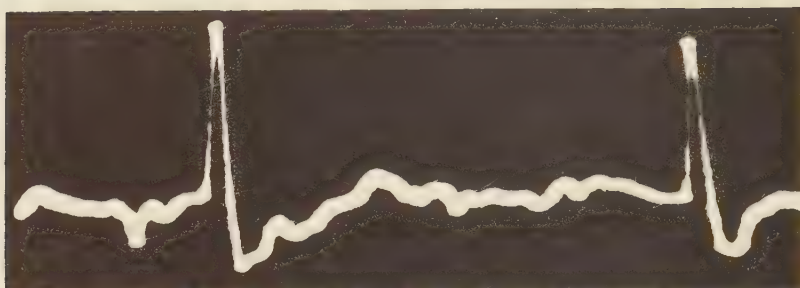


Figure 2 - Tracé E.M.G. du muscle jambier antérieur gauche.

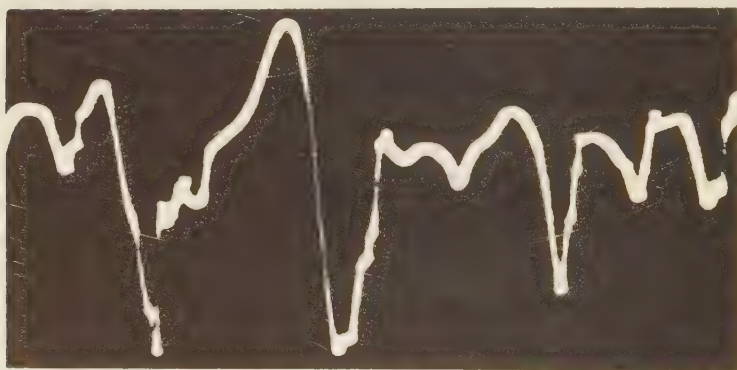


Figure 3 - Tracé E.M.G. du muscle triceps brachial gauche.

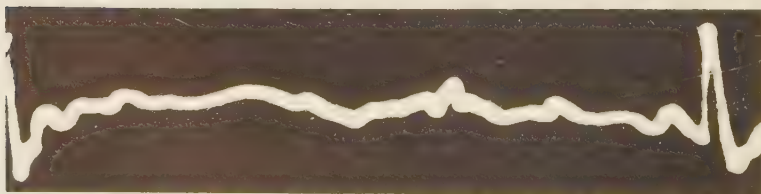


Figure 4 - Tracé E.M.G. du muscle deltoïde gauche.

répétés pendant dix jours et montrèrent toujours les mêmes valeurs¹.

Electromyographie (fig. 1-4)².

Muscle jambier antérieur gauche (fig. 2): examen avec électrode coaxiale. Aucune activité spontanée. Lors d'une innervation volontaire: décharge unique. Par position d'électrodes 1-2 + unités motrices. Durée des potentiels 6-7 m/sec. Amplitude moyenne environ 500 μ V. Pas de fibrillation. Pas d'ondes positives.

Muscle triceps brachial gauche (fig. 3): aucune activité spontanée. Lors d'une innervation volontaire, potentiels uniques de forme et amplitude normales et de bonne fréquence. En plus, quelques potentiels n'atteignant qu'une amplitude de 100 μ V et provenant d'unités éloignées.

Muscle deltoïde gauche (fig. 4): aucune activité spontanée. Lors d'une innervation volontaire, formes de passage entre l'image normale et celle d'une parésie périphérique.

Conclusion: Parésie périphérique neurogène de type chronique et de gravité variable.

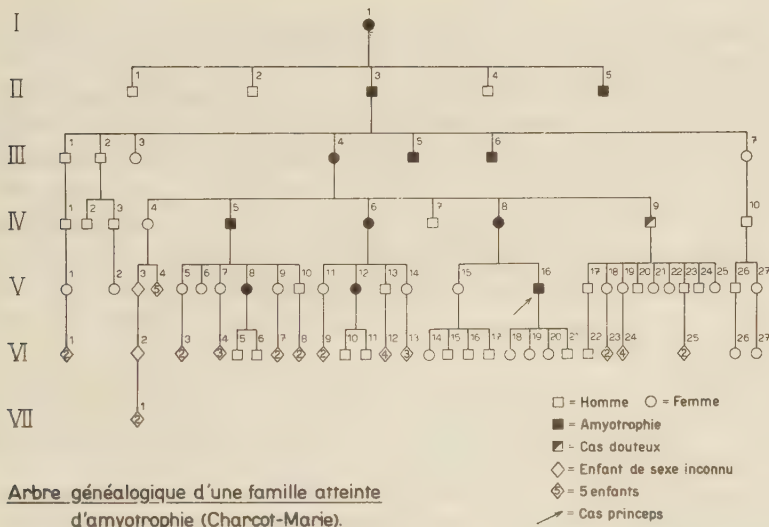


Figure 5.

EXAMEN DE LA FAMILLE (voir arbre généalogique, fig. 5).

La famille est d'origine allemande et quelques branches se trouvent dans des pays et continents différents, ce qui a considérablement compliqué

¹) Nous remercions la Policlinique médicale de Bâle, qui s'est chargée de tous ces tests.

²) Nos remerciements vont au Dr H. Lehner, de la Policlinique neurologique de Zurich, qui fit les tests électromyographiques et nous permit de les publier.

l'élaboration d'un arbre généalogique. D'autre part, certains de ces malades sont médecins et montrèrent beaucoup d'intérêt envers leur «maladie familiale». Ceci explique que nous disposions de renseignements précis sur six générations. Les patients dans cette famille ont été depuis toujours examinés avec grand soin et leurs observations transmises d'une génération à l'autre.

Dans l'arbre généalogique, tous les enfants sont indiqués selon l'ordre chronologique, de gauche à droite.

Les branches provenant de IV/10 et V/16 vivent en Suisse, les autres habitent à l'étranger.

GÉNÉRATION I.

I/1 est née vers 1790 et décédée à 70 ans (cause de mort inconnue). Début de l'affection inconnu, mais dans sa vieillesse, la patiente ne pouvait plus marcher. Cette femme semble avoir été la première à présenter cette affection familiale, qui atteignait surtout les membres inférieurs.

GÉNÉRATION II.

Des cinq enfants de I/1, deux étaient malades : II/3 et II/5. On ne sait rien de particulier sur II/1, 2 et 4.

II/3, né vers 1820, est décédé à 75 ans. Cause de mort inconnue. Il exerçait la profession de juge et on sait qu'on l'amenait en chaise roulante au palais de justice. Le début de la maladie est indiqué à l'âge de 50 ans environ.

II/5 est né vers 1823. Cause de mort, date de décès et profession inconnues. Célibataire. Était atteint de la même maladie que son frère, avec faiblesse marquée des jambes. Lui aussi ne pouvait plus marcher, à un âge avancé.

GÉNÉRATION III.

Trois des sept enfants de II/3 étaient malades : III/4, 5 et 6. Des autres membres de cette génération, rien de particulier n'est connu.

III/4 est née en 1850 et décédée à 47 ans. Cause de mort inconnue. La patiente était déjà malade à 36 ans. Mêmes symptômes que chez son père.

III/5, né en 1855, décédé à 45 ans de cause inconnue. Célibataire. Malade déjà à un âge relativement jeune.

III/6, né en 1858, décédé à 44 ans. Cause de mort inconnue. Célibataire. Atteinte des membres inférieurs surtout.

GÉNÉRATION IV.

Ici, IV/5, 6 et 8 sont atteints. IV/9 est un cas douteux. On ne connaît rien de particulier sur les autres membres de cette génération.

IV/5 est né en 1871 et décédé à 42 ans (cause de mort inconnue). Médecin de profession.

Selon lui, la maladie a débuté à 30 ans. Il posa le diagnostic de l'affection familiale et l'appela myopathie. Ayant encore connu son grand-père (II/3), il s'efforça de recueillir les données des autres membres atteints de la famille et en déduisit qu'il s'agissait d'une maladie héréditaire avec myatrophie surtout des membres inférieurs.

IV/6, née en 1873, est décédée à 55 ans de cause inconnue. La patiente fut atteinte à l'âge de 32 ans. Ne pouvait marcher que très difficilement plus tard.

IV/8 est née en 1879. Début de l'affection à 48 ans. Mère de notre cas princeps (V/16).

Anamnèse familiale. Père atteint d'une psychose dès l'âge de 45 ans; fut toujours très nerveux.

Anamnèse personnelle. Maladies d'enfance; en 1943, appendicectomie. En 1945: hystérectomie pour carcinome du fond de l'utérus. Toute sa vie durant, diarrhée après absorption de fruits et de légumes crus. Radiologiquement: côlon descendant spastique, examens bactériologiques plusieurs fois négatifs.

Plaintes actuelles. Premières douleurs et faiblesse des pieds à l'âge de 48 ans (1927), coïncidant avec une période de travail physique accru. Au début, troubles très discrets des extrémités augmentant progressivement à la marche et à la montée d'escaliers, puis plus tard aussi en se levant de la position assise. En 1947, vingt ans après le début de l'affection, elle ne peut se lever d'une chaise ni marcher sans aide; il lui est impossible de monter les escaliers.

Aucun trouble subjectif des membres supérieurs. La patiente ne remarque qu'une cyphose dorsale. Pendant les dix premières années de la maladie, douleurs fréquentes au niveau des orteils, que la patiente attribuait à des chaussures inadéquates. Jusqu'à maintenant (1957), les douleurs n'ont fait qu'empirer, et il est presque impossible de mettre la malade sur ses jambes.

Examen clinique (1947; Policlinique neurologique, Prof. Georgi). La malade est couchée et ne peut se lever seule. Les extrémités inférieures, surtout les pieds, présentent des parésies. Forte hypotonie des jambes avec légère pseudohypertrophie. Pieds étalés. Absence des réflexes rotuliens et achilléens. Marche ataxique. Cyanose des extrémités inférieures. Essai thérapeutique avec hydrolysats de caséine et vitamine B₁₂, sans résultats.

IV/9, né en 1882, décédé à 40 ans de cause inconnue. Début de l'affection à 30 ans. Les dernières années de sa vie, le patient gardait le lit. On ne sait pas au juste s'il était atteint de l'affection familiale ou d'une autre maladie (Bechterew). Notre probant (V/16) a connu cet oncle et il pense qu'il s'agit d'une autre maladie et non de l'affection familiale.

GÉNÉRATION V.

Dans cette génération, V/8, 12 et 16 (notre probant) sont atteints. Pas de particularités connues chez les autres membres de cette génération. V/13, né en 1906, est le médecin qui a recueilli les renseignements sur les membres atteints dans l'ascendance de sa famille.

V/8, née en 1902. Patiente âgée aujourd'hui de 55 ans. Début de l'affection à 38 ans. L'évolution est ici très progressive. Cyanose des extrémités inférieures, mais on n'observe pas de pseudohypertrophies.

C'est la première fois que l'on remarque dans cette souche une atteinte également des bras. Pas de cyphose cervicale. Fatigabilité et diminution de la force musculaire des membres supérieurs, si bien que tout mouvement est pénible (se peigner par exemple). La patiente ne se plaint pas de douleurs. Elle ne peut que difficilement se mouvoir. Elle a deux enfants de 25 et 22 ans qui, jusqu'ici, sont en bonne santé.

V/12, née en 1903. Début de l'affection à 44 ans.

Anamnèse personnelle. Fréquents troubles digestifs dans l'enfance. A 22 ans, grave entérocologie avec grande perte de poids et péjoration de l'état général. A toujours supporté très mal les fruits et légumes crus, qui provoquent chez elle des crampes digestives et de la diarrhée.

Plaintes actuelles. Début de l'affection à 44 ans avec faiblesse des membres inférieurs qui se manifestait par une difficulté à se lever de la chaise. La patiente était obligée de s'aider de ses deux mains pour se lever. Augmentation progressive des troubles rendant difficile la marche et, ces derniers temps, la montée d'un escalier. Elle n'emploie pas encore de canne pour marcher.

Il y a deux ans, la malade remarqua une faiblesse de la musculature dorsale et du tronc. Le maintien droit du thorax en position assise est difficile. Pas de troubles subjectifs aux membres supérieurs. Pas de troubles visuels. Jamais de douleurs ni de paresthésies. Par contre, fréquentes sensations de froid généralisé aux extrémités inférieures, mais sans cyanose.

Examens neurologiques.

Tête. Mobile. Points de Valleix indolores à la pression. Nerfs crâniens s.p.

Membres supérieurs. Pas de particularités pathologiques. Tonus des bras diminué. Force, mobilité et coordination s.p. Dynamométrie : 18 kg à droite, 19 kg à gauche. Réflexes symétriques ddc.

Membres inférieurs. Réflexe patellaire absent ddc ; réflexe achilléen plus fort à droite qu'à gauche. Pas de signes pyramidaux. Hypotonie généralisée et diminution de la force musculaire, surtout du péronier, du quadriceps crural et du psoas iliaque. Pieds bots équinés ébauchés.

La flexion dorsale de l'articulation tibio-tarsienne est nettement diminuée. Romberg, sensibilité et station sur la pointe des pieds s.p. Pallesthésie des deux jambes légèrement diminuée. Pas d'ataxie.

<i>Mensurations des membres.</i>	droit	gauche
Cuisse (15 cm au-dessus de la rotule)	45 cm	44 cm
Mollet (la plus grande circonférence)	33,5 cm	34,5 cm

Examens électriques. Nerf sciatique poplité externe : excitabilité normale ddc. Augmentation discutable du seuil d'excitabilité, mais pas d'inversion de la formule de contraction du muscle jambier antérieur, des muscles extenseurs des doigts et du gros orteil et du quadriceps ddc.

Electromyographie (examens faits par le Dr Lehner, Clinique neurologique de Zurich). Image typique d'une parésie neurogène chronique.

Muscles examinés : jambier antérieur droit, long péronier latéral et vaste externe ddc.

Examens de laboratoire. Phosphatase alcaline : 9,2 U. Bodansky (normal 1,5-4 U. B.); double hyperglycémie provoquée : glycémie à jeun 100 mg %. Après administration de 20 g de glucose per os, glycémie après 40 minutes à 140 mg %; après une heure, à 132 mg %; nouvelle administration de 20 g de glucose : glycémie après 1 heure et demie 139 mg %; après 2 heures 83 mg %; donc régulation normale.

Transaminase (transaminase glutamique-oxalo-acétique): technique modifiée de Dubach (colorimétrie), 24 U. (normal 4-42 U.).

Aldolase : selon F. BRUNS, 4,9 unités (normal 3-8 unités). Surcharge au tryptophane : acide xanthurique dans l'urine normale 0,264 mg/24 heures (0,23 gamma/cc). Acide xanthurique après surcharge de 10 g de tryptophane 5,125 mg/24 heures (2,70 gamma/cc). Acide xanthurique après administration quotidienne de 4 fois 0,5 g de pyridoxine et 24 heures après surcharge de 10 g de tryptophane 1,656 mg/24 heures (1,138 gamma/cc).

Dosages urinaires : créatine 204 mg/litre en 24 heures. Créatinine 570 mg/litre en 24 heures.

V/16, né en 1912 (notre probant).

Début de la maladie à 40 ans. Atteinte des membres supérieurs et de la ceinture scapulaire en plus de l'atteinte des membres inférieurs (voir rapport spécial, p. 15). Le patient a quatre enfants de 11 à 15 ans qui, jusqu'à aujourd'hui, sont tous en bonne santé.

GÉNÉRATION VI.

Pas d'anomalies connues jusqu'à maintenant sur les membres de cette génération.

DISCUSSION

D'après les examens cliniques et neurologiques, il s'agit chez notre malade d'une atrophie musculaire neurale, à notre avis d'un sous-type selon DAWIDENKOW (1929) avec atteinte des membres inférieurs, de la ceinture scapulaire et des bras. Les troubles sensitifs manquent totalement, mais les lombalgies décrites dans l'anamnèse peuvent faire penser aux douleurs initiales de l'affection. L'atteinte de la ceinture scapulaire ne semble pas parler contre une atrophie musculaire neurale, car tous les autres critères, tels que diminution des réflexes, abaissement de l'excitabilité électrique, secousses fibrillaires, troubles vasomoteurs, troubles du métabolisme, résultats pathologiques de l'électromyographie, ainsi que l'évolution caractéristique et l'hérédité, sont présents dans le tableau clinique.

En outre, la littérature signale de nombreux cas avec atteinte des jambes et des bras concomitante à une atteinte de la ceinture scapulaire (HOFFMANN, VON KÜGELGEN, HÄNEL, RAMSEY et MAC CARROL). La coïncidence fréquente d'angines avec le début insidieux de l'affection correspond aux cas de la littérature où des infections jouaient un rôle comme facteurs déclenchants dans l'atrophie musculaire neurale (KAHNT, BOETERS, PETTE, ODEFEY). Notre patient présente d'autre part, selon les radiographies, un arc vertébral sacral non fermé. Il s'agit donc d'une atrophie musculaire neurale combinée avec une anomalie congénitale comme en ont décrit plusieurs auteurs (KRAUSE, LEGRAND et d'autres). Dans les examens du sang, ce sont surtout les protides totaux et les albumines qui sont trop élevés. C'est peut-être la raison pour laquelle les tests hépatiques donnent des valeurs normales. L'augmentation des protides totaux n'a jusqu'ici jamais été observée dans l'atrophie musculaire neurale (LUBAN). Toutefois, il faut remarquer qu'à l'électrophorèse, les différentes fractions sont en rapports normaux les unes avec les autres. Nous ne pouvons décider si les valeurs élevées des protides totaux sont en relation avec la destruction massive des fibres musculaires en aussi peu de temps. Le *résultat pathologique de l'hyperglycémie provoquée* est un indice que le métabolisme glucidique est troublé au niveau des muscles en voie de destruction et éventuellement même au niveau des fibres musculaires intactes. Une insuffisance latente des îlots de Langerhans intervient probablement; elle est suggérée par le fait que la courbe de la seconde hyperglycémie s'élève rapidement, quoique la glycémie à jeun soit normale.

Des *troubles endocriniens* ne semblent pas encore avoir été décrits dans l'atrophie musculaire neurale. LUBAN, le seul qui, à notre connaissance, ait pratiqué une double hyperglycémie provoquée, surtout dans des cas de polynévrite chronique, trouva toujours des valeurs normales. Par contre, de tels troubles apparaissent fréquemment dans la dystrophie myotonique (MERTENS et NOWAKOWSKY). Cliniquement, nous n'avons pourtant aucun indice permettant de supposer une combinaison avec cette affection.

Tous les autres tests sériques (électrolytes, bilirubine, azote résiduel, urée, créatine et créatinine) ne montrent aucune déviation de la norme. Une diminution des phosphatases alcalines, décrite par LUBAN, ne put être mise en évidence dans deux dosages et par deux méthodes différentes.

Il est à noter que l'augmentation sérique de la transaminase dans notre cas contraste avec les résultats de DREYFUS et SCHAPIRA. Mais il faut souligner que les valeurs varient selon la gravité de l'affection et dépendent de l'atteinte musculaire, ce qui donne des résultats tantôt pathologiques, tantôt normaux.

L'activité de l'aldolase testée à 11,8 unités (normalement 3-8 unités) n'est que légèrement augmentée, résultat qui correspond aux données de la littérature de JACOB et NEUHAUS, et de DREYFUS et SCHAPIRA.

Mais les résultats partiellement pathologiques des examens métaboliques pourraient indiquer qu'un certain nombre de fibres musculaires étaient en voie de destruction lors des examens chez notre malade. Il nous semble être en présence d'un processus de dégénérescence musculaire identique à ceux des dystrophies, où les activités fermentatives déjà mentionnées sont augmentées de façon caractéristique. Les tests métaboliques décrits ici ne permettent pas un diagnostic différentiel entre atrophies neurales et dystrophies pures. On pourrait s'imaginer que les cas d'atrophie musculaire neurale où les épreuves ont donné en partie des résultats pathologiques, comme chez notre malade, ne représentent pas des atrophies musculaires neurales pures, mais des formes mixtes avec dystrophies, telles qu'en ont décrit MAHLSTEDT, KRAUSE, et LEGRAND et coll. Dans ce cas, nous sommes obligés d'admettre qu'il s'agit d'une forme d'atrophie musculaire neurale, car exception faite de quelques troubles métaboliques, le reste de la symptomatologie est caractéristique.

Dans les *examens urinaires*, on constate une forte créatinurie, alors que la créatine sérique reste dans les normes. Tous les autres dosages urinaires sont aussi dans les normes, surtout l'élimination des acides aminés et des 17-cétostéroïdes.

L'électromyographie montre une image typique d'une parésie périphérique chronique. Ceci permet d'exclure avec certitude une dystrophie, car les innervations volontaires ne provoquent pas un nombre augmenté de potentiels de courte durée et de faible amplitude. C'est pourquoi on peut parler de parésie neurogène, quoique les fibrillations (potentiel de repos; LEE, EATON et coll.), présentes seulement lors des processus aigus, fassent défaut.

Tous les essais thérapeutiques avec vitamine E et Inositol, vitamine B₁₂, hydrolysats de caséine et glycocolle échouèrent, n'apportant ni amélioration ni rémission.

Nous remarquons, en examinant l'arbre généalogique, que la plupart des familles comptent de nombreux enfants, ce qui a notablement facilité nos recherches généalogiques. La première manifestation de la maladie débute presque dans tous les cas relativement tard, entre 30 et 50 ans, ce qui ne contredit d'ailleurs pas les données de la littérature (HÄNEL, HACKL, PETTE). L'hérédité de cet arbre généalogique est du type dominant simple, c'est-à-dire qu'un membre apparemment sain ne donne jamais le jour à un enfant manifestement atteint, et qu'un des parents d'un malade doit également être atteint. Le rapport hommes et femmes atteints est de 6:6; on ne peut donc parler d'une prédilection de l'affection pour un sexe, ce qui correspond aux recherches de WEITZ. Il est à souligner que l'atrophie ne touche la ceinture scapulaire qu'à partir de la cinquième génération, chez deux des membres atteints et ceci à la même époque. L'avenir nous dira s'il s'agit d'une aggravation de l'affection dans le sens d'une extension des atrophies ou d'une combinaison brusque avec une dystrophie musculaire. Le diagnostic est sûr dans les douze cas décrits, grâce à un médecin atteint de la quatrième génération qui s'intéressa aux maladies de ses aïeux. On n'a pu malheureusement obtenir aucun renseignement sur la famille de IV/4, ses descendants habitant un autre continent et n'ayant par conséquent pas pu être interrogés.

L'arbre généalogique comprend donc seulement six générations. Les derniers membres manifestement atteints se trouvent dans la cinquième génération. Mais comme la maladie débute relativement tard dans toute cette souche, on ne peut encore rien affirmer au sujet de la sixième génération.

(Traduction de l'allemand par le secrétariat de rédaction.)

RÉSUMÉ

L'auteur passe tout d'abord en revue la littérature sur l'atrophie musculaire neurale (amyotrophie de Charcot-Marie) et discute en particulier des acquisitions récentes dans le domaine des recherches métaboliques. Puis il décrit les examens pratiqués dans son cas princeps et les signes différentiels de l'atrophie musculaire neurale par rapport aux dystrophies musculaires.

Certains résultats des analyses métaboliques ne concordant pas avec les données de la littérature, il serait utile de pousser les recherches métaboliques plus loin, pour mieux pouvoir élucider la pathogénèse de l'affection.

On constate chez le probant une atrophie musculaire neurale (Charcot-Marie) du sous-type Dawidenkow.

En partant de son cas princeps, l'auteur a pu réunir dans son arbre généalogique 98 membres, répartis sur six générations, avec 12 cas atteints et un cas douteux. L'hérédité est du type dominant simple sans prédisposition de sexe. L'intérêt de cet arbre généalogique réside dans le fait que toutes les familles parmi les six générations avaient une descendance nombreuse, ce qui permet de bien préciser le mode d'hérédité.

SUMMARY

The author first reviews the literature on progressive muscular atrophy of Charcot-Marie-Tooth type, and in particular discusses recent acquisitions in the field of metabolic research. Next, he describes the results of the examinations in his original case and the differential diagnosis between progressive muscular atrophy of Charcot-Marie type and the muscular dystrophies.

Some of the findings of the metabolic analysis are not in agreement with the results in the literature. Further research in this field would be of use in elucidating the pathogenesis of the affection.

The sub-group of muscular atrophy, to which the original case belongs, is that described by Dawidenkow.

Starting with his original case, the author was able to collect in his pedigree 98 members in six generations; twelve members showed the affection and a thirteenth is described as doubtful.

The heredity is of the dominant type without prevalence of either sex. The pedigree is of particular interest because all of the families included in the six generations had many children, which contributes to the precision in determining the mode of inheritance.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer umfassenden Literaturübersicht mit besonderer Berücksichtigung der neueren Stoffwechseluntersuchungen wurde ein Mitglied eines bisher nicht bearbeiteten Stammbaumes zur genauen Abgrenzung der Diagnose einer neuralen Muskelatrophie zur Muskeldystrophie eingehend untersucht. Bei einzelnen Stoffwechseluntersuchungen konnten die Literaturangaben nicht bestätigt werden, und es dürften in diesem Gebiet weitere Untersuchungen zur besseren Abklärung der Pathogenese der Krankheit von Nutzen sein.

Es ergab sich aus den Untersuchungen bei unserem Probanden eine neurale Muskelatrophie (Charcot-Marie) von der Unterform Dawidenkow. Ausgehend von diesem Probanden wurde einer Sippe von 98 Mitgliedern in sechs Genera-

tionen, die 12 Befallene und einen zweifelhaften Fall aufweist, nachgegangen. Hinsichtlich der Vererbung fanden wir einen einfach dominanten Erbgang ohne Geschlechtsdisposition. Der Stammbaum dürfte deshalb von besonderem Interesse sein, weil fast alle Familien über die sechs Generationen sehr kinderreich sind, wodurch der Erbgang relativ genau erfasst werden konnte.

BIBLIOGRAPHIE

- AMELUNG, H. et H.D. HORN: Dtsch. med. Wschr., 81, 1701-1704, 1956.
 AXT, F., P. BÜNGER et A. LASS: Fortschr. Neurol., 24, 369-391, 1956.
 BECK, H.: Dtsch. Arch. klin. Med., 187, 89-94, 1940.
 BECKMANN, R.: Münch. med. Wschr., 94, 1176-1181, 1952.
 -: Klin. Wschr., 33, 179-182, 1955.
 BÉNARD, R., A. GROSSIORD, J. GRUNER et A. HOPPELER: Rev. neurol., 86, 800-818, 1952.
 BIELSCHOWSKY, M.: J. f. Psychol. Neurol., 29, 182-205, 1922.
 BIEMOND, A. et W. BECK: Confin. neurol., 15, 142-153, 1955.
 BODECHTEL, G. et A. SCHRADER: Die neurale Muskelatrophie. In: Handb. inn. Med. Neurologie, Bd. V/2, Berlin, Springer-Verlag, 1953. p. 519-523.
 BOETERS, H.: Z. Neurol., 160, 455-510, 1938.
 BRODAL, A., S. BÖYESEN et A.G. FRÖVIG: Arch. Neurol. a. Psychiat., 70, 1-29, 1953.
 BRONISCH, F.W. et C. HUBER: (Sitzungsber. Dtsch. Gesellsch. Neurol., Würzburg, 1.-3. September 1954). Ref. Zbl. Neurol. Psych., 132, 18, 1955.
 BRUNS, F.: J. biol. Chemie, 156, 325-340, 1954.
 BÜRGI, S. et F. WÜTHRICH: Schweiz. med. Wschr., 84, 610-612, 1954.
 CHARCOT, J. et P. MARIE: Rev. Méd. Paris, 6, 97-138, 1886.
 CHIANCONE: cité par Tinelli et Calvario.
 CONRAD, K. et B. OTT: Med. Klin., 50, 638-640, 1955.
 DAWIDENKOW, S.: Z. ges. Neurol. Psychiat., 107, 259-320, 1927.
 -: ibid., 122, 628-650, 1929.
 -: ibid., 129, 244-249, 1930.
 DENNY-BROWN, D.: Canad. med. Ass. J., 67, 1-6, 1952.
 -: J. Clin. Investig., 33, 794, 1954.
 DREYFUS, J.C. et G. SCHAPIRA: Comptes rendus séances Soc. biol., Paris, 149, 1934, 1955.
 DUBACH, U.C.: Schweiz. med. Wschr., 87, 185-187, 1957.
 EATON, H.W., H.W. WOLTMANN et H.R. BUTT: Proc. Staff Meeting, Mayo Clin., 16, 523, 1941.
 ENGLAND, A.C. et D. DENNY-BROWN: Arch. of Neurol., 67, 1-22, 1952.
 ERB, W.: cité par Pette.
 FALIN, L.J. et K.F. KANEREJKIN: Virch. Arch. path. Anat., 307, 523-540, 1941.
 FRIEDREICH, N.: Ueber progressive Muskelatrophie. Berlin. A. Hirschwald, 1873.
 HACKL, W.: Ueber neurale Muskelatrophie. Bericht über einen Fall hypertrophischer Neuritis. Inaug.-Diss., München, 1949.
 HÄNEL, P.: Ueber eine Form von noch nicht beschriebener hereditärer Muskelatrophie. Inaug.-Diss., Jena, 1890.
 HERRINGHAM, W.P.: Brain, 11, 230, 1889.
 HOFFMANN, J.: Dtsch. Z. Nervenheilk., 1, 95-120, 1891.
 -: ibid., 44, 65-94, 1912.
 -: Arch. Psychiat., 20, 660-713, 1899.

- JACOB, W. et J. NEUHAUS: *Klin. Wschr.*, 32, 923-924, 1954.
- JENNER, J. et B. KAY: *Brit. J. exp. Path.*, 13, 22, 1932.
- JUNG, R.: *Neurophysiologische Untersuchungsmethoden*. In: *Handbuch d. inn. Med.* (4ème éd.), Neurologie, Bd. V/1, Berlin, Springer-Verlag, 1953, p. 1397.
- IMMENEZ et DE CASTRO: cité par Beckmann.
- KAHNT, W.: *Ueber einen seltenen Fall von neuraler progressiver Muskelatrophie*. Inaug.-Diss., Zürich, 1923.
- KAINDL, F. et W. SCHOBBER: *Wien. Z. inn. Med.*, 30, 316-324, 1949.
- KASPER, W.: *Zur Klinik und Therapie der neurogenen Muskelatrophie*. Inaug.-Diss., Erlangen, 1935.
- KEHRER, H.: cité par HACKL.
- KLOTZ, E. et E.J. MEYER: *Nervenarzt*, 26, 184, 1955.
- KRAUSE, F.: *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 131, 43, 1933.
- KRÜCKE, W.: *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 115, 180-236, 1942.
- : *Die neutrale Muskelatrophie*. In: *Handbuch d. spez. path. Anatomie, Nervensystem*, Bd. 13, 5 T., Springer-Verlag, Berlin, 1955, p. 62-100.
- von KÜGELGEN, K.: *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 45, 1909.
- KEN KURÉ: *Die vierfache Muskelinnervation einschliesslich der Pathogenese und Therapie der progressiven Muskelatrophie*. Berlin, Springer-Verlag, 1931.
- LAMBERS, K.: *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 169, 289, 1952.
- LAUDA: cité par Conrad et Ott.
- LEE, M.E.: *Clinical examinations in Neurol.*, Mayo Clin., 1956.
- LEGRAND, R., J. DESRUELLES et MANOUVRIER: *Arch. Mal. Cœur*, 43, 154-156, 1950.
- LEHNER, H.: *Schweiz. med. Wschr.*, 84, 1359-1364, 1954.
- LIDGE, R.T. et F.A. CHANDLER: *J. Pediat.*, 43, 152-163, 1953.
- LUBAN, B.: *Schweiz. Arch. Neur.*, 68, 34-63, 1951.
- MAHLSTEDT, H.: *Zur Klinik und Differentialdiagnose der neuralen Muskelatrophie und Charcot-Marie-Hoffmann*. Inaug.-Diss., Freiburg i. Br., 1933.
- MARINESCO, G.: *Rev. neurol.*, 35, 543-561, 1928.
- MERTENS, H. et H. NOWAKOWSKI: *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 172, 128-166, 1954.
- MILHORAT, A.T.: *Med. Ann. District Columb.*, 12, 15-21, 1954.
- ODEFEY, P.: *Münch. med. Wschr.*, 95, 904, 1953.
- PETTE, H.: *Neurale Muskelatrophie*. In: *Handbuch d. Neurologie (Bumke-Foerster)*, 16. Bd., Berlin, Jul. Springer, 1936, p. 497-524.
- PITON, J.: *Amyotrophie de Charcot-Marie*. Thèse, Paris, 1941.
- RAMSEY, R.H. et H.R. MAC CARROL: *J. Amer. Med. Ass.*, 150, 659-662, 1952.
- ROSEN, F.: *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, 77, 399, 1951.
- RYDEL et WILSON: cité par Bronisch et Huber.
- SAINTON, P.: *L'amyotrophie type Charcot-Marie*. Thèse, Paris, 1899; cité par Piton.
- SCHÖNENBERG, H.: *Klin. Wschr.*, 33, 513-515, 1955.
- SCHULTZE, F.: *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 112, 1-20, 1930.
- SIEMERLING: cité par Krücke.
- SLAUACK, A.: *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 71, 352-356, 1921.
- : *ibid.*, 92, 34-77, 1924.
- : *Klin. Wschr.*, 7, 2245-2247, 1928.
- SPILLANE, J.D.: *Brain*, 63, 275, 1940. Cité par England et Denny-Brown.
- THEDERING, F.: *Die Medizinische*, 51, 1763, 1955.
- TINELLI, G. et M. CALVARIO: *Acta vitamin.*, 9, 223-227, 1955.
- TOOTH, H.H.: *The peroneal type of progressive muscular atrophy*. London, H.K. Lewis & Co. Ltd., 1886.

VAJDA, L. : Mschr. Psychiat. Neurol., 130, 422-430, 1955.

VEITH : cité par Vajda.

VERSCURERS, V. : cité par Beckmann.

WEITZ, W. : Bibliogr. genet., 6, 91-121, 1930.

- : In : Erbbiologie, Bd. 1., 2 T., 1940. Berlin, Lehmann.

WERTHEMANN, A. : Z. ges. Neurol. Psychiat., 111, 683-712, 1927.

WINCKEL, F. : Ned. T. Geneesk., 94, 603-607, 1950.

WOHLFAHRT, S. et G. : Acta med. scand. (Stockholm), Suppl., 63, 1-137, 1935.

WOHLFAHRT, G. : Dtsch. Z. Nervenheilk., 153, 189-204, 1942.

- : ibid., 173, 426-447, 1955.

ZEC, N. : Mschr. Psychiat. Neurol., 130, 161-185, 1955.

Adresse de l'auteur :

Dr P. STARK, Bruderholzrain 30, BINNINGEN près Bâle (Suisse).

